

Een fase I onderzoek met SEA-CD70 bij myeloide maligniteiten

Gepubliceerd: 04-11-2020 Laatst bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506945-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair * Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van SEA-CD70 * Identificatie van de maximaal getolereerde dosis (MTD...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54392

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SGNS70-101

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloide leukemie, myelodisplastisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seagen Inc

Overige ondersteuning: Seattle Genetics;Inc is de sponsor van het onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I, Myeloide maligniteiten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De CR-graad, CRh-graad, ORR, MRD-negatieve ORR, conversie graad naar TI en handhaving van TI zullen worden gepresenteerd met bijbehorende binomiale exacte 95% Cis met behulp van de set Alle behandelde proefpersonen. Voor MDS zal binomiaal exact 95% Cis worden geleverd voor het HI-tarief en het ontruimingspercentage. Voor AML wordt binomiaal exact 95% Cis ook verstrekt voor CRi-graad.

DOR, EFS, TTR en OS zullen worden geschat met behulp van alle behandelde proefpersonen die zijn ingesteld met behulp van de Kaplan-Meier-methodologie, en er zullen Kaplan-Meier-plots worden verstrekt. Waar mogelijk worden mediaan berekend. De Cis van 95% kan eventueel ook worden berekend. Gedetailleerde methodologie zal in het SAP worden verstrekt.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AML is een genetisch heterogene maligniteit van het beenmerg, gedefinieerd door de ontregeling van differentiatie en proliferatie van hematopoëtische voorlopercellen. Dit resulteert in de ongecontroleerde proliferatie van onrijpe maligne cellen (blasten) en een tekort aan normale bloedcellen (dwz rode bloedcellen [RBC's], witte bloedcellen [WBC's] en bloedplaatjes). Indien onbehandeld, veroorzaakt AML over het algemeen de dood in weken tot maanden als gevolg van infectie, bloeding of complicaties die verband houden met een groot volume aan abnormale cellen in het merg / vaatstelsel. In 2019 worden naar schatting meer dan 20.000 nieuwe gevallen van AML in de Verenigde Staten gediagnosticeerd en zullen er bijna 11.000 sterfgevallen als gevolg van AML

plaatsvinden (American Cancer Society (ACS) 2019). Evenzo worden in Europa jaarlijks meer dan 18.000 nieuwe gevallen van AML gediagnosticeerd (Visser 2012). De prognose voor AML hangt sterk af van ziektefactoren zoals de aanwezigheid of afwezigheid van specifieke cytogenetische afwijkingen, genmutaties of overexpressie, antecedente myelodysplasie en patiëntfactoren zoals leeftijd en comorbiditeiten. Het 5-jaars overlevingspercentage voor AML-patiënten van 18 tot 60 jaar is ongeveer 40%, terwijl het overeenkomstige 5-jaars overlevingspercentage voor AML-patiënten ouder dan 60 jaar 15% is.

MDS vertegenwoordigt een groep heterogene hematopoietische aandoeningen die zijn afgeleid van een abnormale multipotente voorlopercellen. MDS wordt gekenmerkt door ineffectieve hematopoëse, beenmergfalen, perifere bloedcytopenieën en aanleg voor myeloïde leukemie. MDS kan worden geclassificeerd als indolent of agressief (lager of hoger risico), afhankelijk van de levensverwachting en de kans op progressie naar AML. De jaarlijkse voor leeftijd gecorrigeerde incidentie van MDS is ongeveer 2 tot 4 per 100.000 in de EU en de VS, maar stijgt aanzienlijk tot 7 per 100.000 bij mensen van 60-69 jaar en 36 per 100.000 bij mensen van 80 jaar of ouder (Visser 2012; Zeidan 2019).

Prognose bij MDS hangt af van het aantal beenmergblasts, cytogenetische afwijkingen en de hoeveelheid en ernst van perifere bloedcytopenieën. Voor patiënten met MDS met een laag of gemiddeld 1-risico volgens de IPSS (Greenberg 1997), is de standaardbehandeling gewoonlijk ondersteunende zorg.

Symptomatische anemie wordt indien nodig behandeld met groeifactoren. Onder patiënten die een behandeling met erytropoëse-stimulerende middelen niet verdragen of niet reageren, kunnen degenen met lage serum erytropoëtiespiegels (<500 mE / ml) in aanmerking komen voor immunosuppressieve therapie (IST) met antithymocytglobuline / cyclosporine. HMA-behandeling (azacitidine of decitabine) bij MDS met een lager risico is doorgaans voorbehouden aan patiënten die geen kandidaat zijn voor IST en degenen die IST niet verdragen of er niet op reageren.

Voor patiënten met Intermediate-2 of High Risk MDS per IPSS, is allogene hematopoëtische celtransplantatie (allo-HCT) de voorkeursbehandeling voor patiënten die kandidaat zijn en die een donorstamcelbron beschikbaar hebben. De meerderheid van de MDS-patiënten met een hoger risico komen echter niet in aanmerking voor allo-HCT vanwege hun leeftijd, comorbiditeit en / of beschikbaarheid van donoren. Voor patiënten die geen kandidaat zijn voor allo-HCT, is behandeling met HMA-therapie zoals hierboven beschreven geschikt. In deze setting heeft azacitidine een verbetering in OS laten zien (24,5 maanden; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 9,9 - niet bereikt) in vergelijking met eerdere standaardzorg (15,0 maanden; 95% BI: 5,6-24,1) in een gerandomiseerde gecontroleerde studie (Fenaux 2009). Er is geen standaardbehandeling voor patiënten die niet reageren op of terugvallen na HMA-behandeling (Greenberg 2017).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506945-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

- * Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van SEA-CD70
- * Identificatie van de maximaal getolereerde dosis (MTD) of aanbevolen expansiedosis van SEA-CD70

Secundair

- * Beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van SEA-CD70
- * Beoordelen van de immunogeniciteit van SEA-CD70
- * Beoordelen de antitumoractiviteit van SEA-CD70

Verkenkend

- * Beoordelen van biomarkers van biologische activiteit, resistentie en voorspellende biomarkers op respons
- * Beoordelen van SEA-CD70 PK / farmacodynamische relaties op belang

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, open-label, multicenter, dosisverhoging en cohortuitbreidingsonderzoek, ontworpen om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische (PK) en antitumoractiviteit van SEA-CD70 bij volwassenen met myeloïde maligniteiten te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen actief een dosis SEA-CD70

Inschatting van belasting en risico

SEA-CD70 is nooit getest op mensen. Wat van dierproeven testen wordt verwacht, is:

laag aantal neutrofielen (neutropenie).

Lage lymfocyten (lymfopenie).

Infusiegerelateerde reacties kunnen optreden terwijl het geneesmiddel wordt gegeven of daarna, zoals koorts, koude rillingen, huiduitslag, zich zwak voelen of buiten adem raken.

Veranderingen in de lever.

immunogeniciteit.

een allergische reactie op het medicijn.

Contactpersonen

Publiek

Seagen Inc

21823 30th Drive SE 21823 30th Drive SE
Bothell WA 98021
US

Wetenschappelijk

Seagen Inc

21823 30th Drive SE 21823 30th Drive SE
Bothell WA 98021
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

SEA-CD70 dosis-escalatiecohort in recidiverende / refractaire
(HMA-insufficiëntie) MDS, deel A:

1. Proefpersonen met cytologisch / histologisch bevestigde MDS volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) 2016 met het volgende:

* Meetbare ziekte volgens WHO MDS met overmatige blasten (MDS-EB) criteria zoals gedefinieerd:

* 5% -9% ontploffingen in het beenmerg of 2% -4% ontploffingen in het perifere bloed (MDS-EB-1), of

* 10% -19% ontploffingen in het beenmerg of 5% -19% ontploffingen in het

perifere bloed (MDS-EB-2)

- * MDS dat recidiverend of refractair is en geen andere therapeutische opties mag hebben waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel bij MDS opleveren.
 - * Behandelingsfalen na eerdere HMA-therapie voor MDS, gedefinieerd als een van de volgende:
 - * Progressie (volgens de IWG-criteria van 2006) op elk moment na aanvang van de HMA-therapie.
 - * Gebrek aan respons (het niet bereiken van CR, PR of hematologische verbetering [HI] volgens de IWG-criteria van 2006) na ten minste 6 cycli azacitidine (of gelijkwaardige orale HMA) of 4 cycli decitabine (of gelijkwaardige orale HMA).
 - * Terugval na het behalen van CR, PR of HI (volgens de IWG-criteria van 2006).
 - * Intolerantie voor HMA (graad 3 of hoger niet-hematologische toxiciteit leidend tot stopzetting van de behandeling).
 - * Proefpersonen met geïsoleerd 5q- / 5q-syndroom moeten naast HMA progressie, mislukte, recidiverende of niet verdragen lenalidomide hebben gehad.
2. Alle behandelingen voor MDS (inclusief HMA's) moeten gedurende ≥ 4 weken zijn uitgeschakeld; groeifactoren (bijv. G-CSF, erytropoëetine en trombopoëetine) en transfusies zijn toegestaan **voor en tijdens de studie zoals klinisch geïndiceerd.
3. Leeftijd ≥ 18 jaar.
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Prestatiestatus-score van 0-1

SEA-CD70-expansiecohort in recidiverende / refractaire (HMA-insufficiëntie) MDS, deel B:

5. Proefpersonen met cytologisch / histologisch bevestigde MDS volgens de WHO-classificatie van 2016 met het volgende:
- * Meetbare ziekte volgens WHO MDS met overmatige blasten (MDS-EB) criteria zoals gedefinieerd:
 - * 5% -9% ontploffingen in het beenmerg of 2% -4% ontploffingen in het perifere bloed (MDS-EB-1), of
 - * 10% -19% ontploffingen in het beenmerg of 5% -19% ontploffingen in het perifere bloed (MDS-EB-2)
 - * MDS dat recidiverend of refractair is en geen andere therapeutische opties mag hebben waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel bij MDS opleveren.
 - * Behandelingsfalen na eerdere HMA-therapie voor MDS, gedefinieerd als een van de volgende:
 - * Progressie (volgens de IWG-criteria van 2006) op elk moment na het starten van de HMA-therapie.
 - * Gebrek aan respons (niet behalen van CR, PR of HI volgens de IWG-criteria van 2006) na ten minste 6 cycli azacitidine (of gelijkwaardige orale HMA) of 4 cycli decitabine (of gelijkwaardige orale HMA).
 - * Terugval na het behalen van CR, PR of HI (volgens de IWG-criteria van 2006).
 - * Intolerantie voor HMA (graad 3 of hoger niet-hematologische toxiciteit leidend tot stopzetting van de behandeling).
 - * Patiënten met geïsoleerd 5q- / 5q-syndroom moeten naast HMA progressie, mislukte, recidiverende of niet verdragen lenalidomide hebben gehad.

6. Alle behandelingen voor MDS (inclusief HMA's) moeten gedurende ≥ 4 weken zijn uitgeschakeld; groeifactoren (bijv. G-CSF, erytropoëetine en trombopoëetine) en transfusies zijn toegestaan **voor en tijdens de studie zoals klinisch geïndiceerd.

7. Ten minste één cytopenie ($ANC < 1800 / \mu l$ of aantal bloedplaatjes $< 100.000 / \mu l$ of hemoglobine [Hgb] $< 10 g / dl$).

8. Leeftijd ≥ 18 jaar.

9. ECOG-prestatiestatus van 0-2

SEA-CD70-uitbreidingscohort in recidiverende / refractaire AML, deel C:

10. Proefpersonen met recidiverende / refractaire AML volgens de classificatie van de WHO 2016 (Arber 2016) (behalve voor acute promyelocytische leukemie [APL]):

- * die 2 of 3 eerdere regimes hebben gekregen om actieve ziekte te behandelen. Behandelingen na remissie, intrathecale chemotherapie en radiotherapie worden niet als eerdere regimes beschouwd.

- * die 1 eerdere kuur hebben gekregen om actieve ziekte te behandelen en ten minste een van de volgende hebben:

- * Leeftijd > 60 en ≤ 75 jaar.

- * Primair resistente AML (gedefinieerd als het niet bereiken van CR na 1-2 kuren inductietherapie).

- * Eerste CR-duur < 6 maanden.

- * Bijwerkingen volgens European Leukemia Net (ELN) genetische risicostratificatie

- * Secundaire AML (voorgeschiedenis van MDS of therapiegerelateerd).

11. Leeftijd 18-75 jaar.

12. ECOG Prestatiestatus van 0-2

Alle onderwerpen

13. De volgende baseline laboratoriumgegevens:

een. WBC-aantal $< 20.000 / \mu L$; het gebruik van hydroxyureum om WBC te bestrijden is aanvaardbaar.

b. Serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of $\leq 3 \times$ ULN voor personen met de ziekte van Gilbert, of direct bilirubine $\leq 2 \times$ ULN als totaal bilirubine abnormaal is.

c. Alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 3 \times$ ULN.

d. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $> 60 ml / min$ met behulp van de Modification of Diet bij Renal Disease (MDRD) studievergelijking, indien van toepassing.

14. Onderwerpen die kinderen kunnen krijgen, onder de volgende voorwaarden:

een. Moet een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben (minimale gevoeligheid 25 mIU / ml of gelijkwaardige eenheden bèta humaan choriongonadotrofine [β -hCG]) resultaat binnen 3 dagen voorafgaand aan de eerste dosis SEA-CD70. Proefpersonen met fout-positieve resultaten en gedocumenteerde verificatie dat de proefpersoon niet zwanger is, komen in aanmerking voor deelname.

b. Moet ermee instemmen niet te proberen zwanger te worden tijdens het

onderzoek en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

c. Moet ermee instemmen geen borstvoeding te geven of eicellen te doneren, beginnend op het moment van geïnformeerde toestemming en doorlopend tot 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

d. Als u seksueel actief bent op een manier die tot zwangerschap kan leiden, moet u consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken, beginnend op het moment van geïnformeerde toestemming en doorlopend tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

15. Onderwerpen die kinderen kunnen verwekken, onder de volgende voorwaarden: een. Moet ermee instemmen geen sperma te doneren vanaf het moment van geïnformeerde toestemming en door te gaan tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

b. Als u seksueel actief bent met een persoon die zwanger kan worden op een manier die tot zwangerschap kan leiden, moet u consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en door te gaan tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis van studiegeneesmiddel.

c. Als u seksueel actief bent met een persoon die zwanger is of borstvoeding geeft, moet u consequent een van de 2 anticonceptie-opties gebruiken, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en door te gaan tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

16. De proefpersonen moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit binnen 3 jaar vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of enig bewijs van een resterende ziekte van een eerder gediagnosticeerde maligniteit. Uitzonderingen zijn maligniteiten met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden (bijv. 5-jaars OS $\geq$ 90%), zoals adequaat behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, niet-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaal carcinoom in situ, of Stadium I baarmoederkanker.

2. Eerdere blootstelling aan op CD70 gerichte middelen.

3. Eerdere allogene hematopoëtische stamceltransplantatie, voor elke aandoening.

4. Leukemie van het centrale zenuwstelsel op basis van beeldvorming of gedocumenteerde positieve cytologie in hersenvocht.

5. Elke ongecontroleerde graad 3 of hoger (volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute [NCI CTCAE], versie 5.0) virale, bacteriële of schimmelinfectie binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Antimicrobiële profylaxe of voortdurende behandeling om een **infectie op te lossen / onder controle te

krijgen, is toegestaan.

6. Proefpersonen die een grote operatie hebben ondergaan (gedefinieerd als algemene anesthesie en ziekenhuisopname gedurende > 24 uur) of significant traumatisch letsel waardoor de proefpersoon een onnodig risico loopt op onderzoeksprocedures, naar de mening van de onderzoeker, binnen 14 dagen voor de eerste operatie. dosis studiebehandeling. Proefpersonen moeten voldoende hersteld zijn van de operatie / verwonding, of complicaties daarvan, voordat de behandeling wordt gestart.

7. Positief voor hepatitis B door expressie van oppervlakteantigeen. Actieve hepatitis C-infectie (positief door PCR of onder antivirale therapie voor hepatitis C in de afgelopen 6 maanden). Proefpersonen die zijn behandeld voor een hepatitis C-infectie zijn toegestaan **als ze een aanhoudende virologische respons van 12 weken hebben gedocumenteerd.

8. Bekend als positief voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

9. Bekende actieve of latente tuberculose.

10. Voorgeschiedenis van klinisch significante sikkelcelanemie, auto-immuun hemolytische anemie of idiopathische trombocytopenische purpura.

11. Geschiedenis van klinisch significante chronische leverziekte (bijv. Levercirrose) en / of aanhoudend alcoholmisbruik.

12. Gedocumenteerde geschiedenis van een cerebrale vasculaire gebeurtenis (beroerte of transiënte ischemische aanval), onstabiele angina, myocardinfarct of cardiale symptomen die overeenkomen met New York Heart Association klasse III-IV (bijlage F) binnen 6 maanden voorafgaand aan hun eerste dosis SEA-CD70.

13. chemotherapie, systemische radiotherapie, biologische geneesmiddelen, andere antineoplastische of onderzoeksmiddelen en / of andere antitumorbehandeling met immunotherapie die 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis SEA-CD70 niet is voltooid. Focale radiotherapie die niet is voltooid 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis SEA-CD70. Hydroxyurea of **6-mercaptopurine dat voor cytoreductie wordt gebruikt, mag tot 24 uur vóór de behandeling worden toegediend.

14. Onderwerpen met een van de volgende kenmerken:

a. Een aandoening die een systemische behandeling vereist met ofwel corticosteroiden (> 10 mg prednison per dag of equivalent) of andere immunosuppressieve medicatie binnen 2 weken na de eerste dosis SEA-CD70 (geïnhaleerde, topische, intraoculaire, intranasale en intra-articulaire steroiden zijn toegestaan **bij afwezigheid van actieve immuunziekte en steroïde premedicatie ter voorkoming van overgevoelighedsreacties op radiografisch contrast is toegestaan).

b. Actieve bekende of vermoede klinisch significante auto-immuunziekte of klinisch significante auto-immuungerelateerde toxiciteit als gevolg van eerdere op immuun-oncologie gebaseerde therapie (uitzonderingen zijn onder meer vitiligo, gecontroleerde diabetes mellitus type 1, resterende hypothyreoïdie waarvoor hormoonvervanging vereist is en aandoeningen die naar verwachting niet zullen terugkeren bij afwezigheid van een externe trigger).

15. Proefpersonen die borstvoeding geven, zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

16. Bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen in de geneesmiddelformulering van SEA-CD70.
17. Geschatte levensverwachting <12 weken.
18. Andere ernstige onderliggende medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon om de geplande behandeling en follow-up te ontvangen of te verdragen, zou aantasten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 21-01-2022

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: SEA-CD70

Generieke naam: CD-70

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-506945-42-00
EudraCT	EUCTR2019-001917-18-NL
CCMO	NL74832.056.20